

Синтез оптически активных неоментилсульфиниламидов

Измestьев Е.С.,* Судариков Д.В., Рубцова С.А., Кучин А.В.

Институт химии КНЦ УрО РАН, Первомайская, 48, Сыктывкар. Факс: (8212) 21 84 77;
 тел.: (8212) 24 10 45. E-mail: izmestev-es@chemi.komisc.ru

Синтезированы неоментилтиол, дисульфид, тиосульфаты и сульфиниламиды. Осуществлен синтез новых хиральных неоментилсодержащих сульфинилальдиминов и N-замещенных амидов.

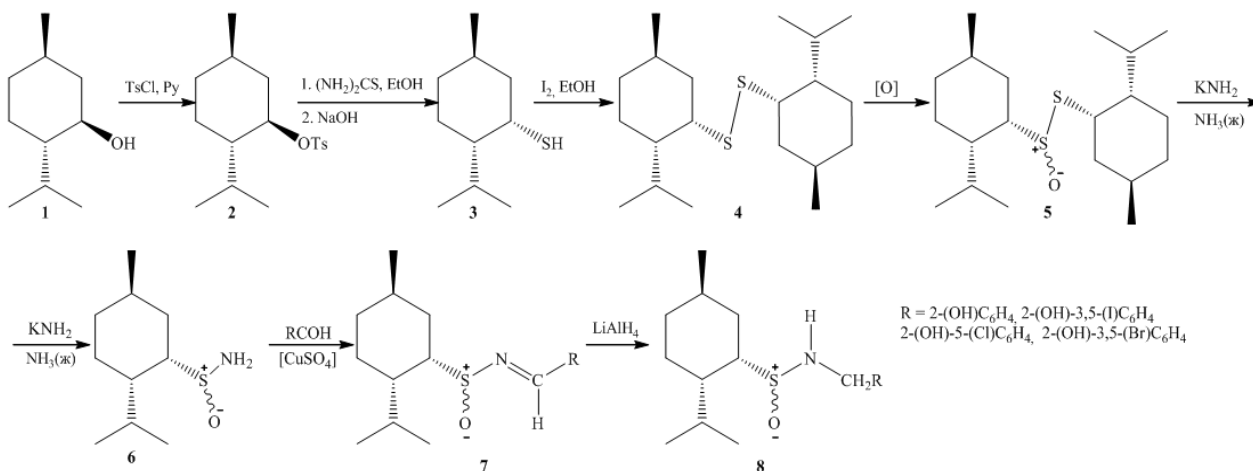
Введение

Исследования в области химии терпеновых серо- и азодсодержащих соединений обусловлены их практической значимостью. Рассмотрено применение тиолов, дисульфидов, тиосульфатов и продуктов их дальнейших превращений в синтетической химии для получения потенциально биологически активных соединений, обладающих антиоксидантной, антидиабетической, антиневротической и противораковой активностью¹; для синтеза пестицидов, душистых веществ; для направленного асимметрического синтеза сульфиниламидов, являющихся исходными субстратами для получения сульфинилсодержащих иминов^{2,3}. Сульфиниламиды используются для разделения рацемических альдегидов и кетонов на энантиомерно чистые и получения платиновых комплексов для направленного диенового синтеза. На основе сульфиниламидов осуществлен синтез некоторых α - и β -аминокислот, в том числе и встречающихся в природе⁴. Перспективно использование терпеновых сульфинилиминов и сульфиниламидов в синтетической химии в связи с большой распространенностью терпенов в природе, их высокой реакционной способностью, наличия хиральных центров и сравнительной дешевизны осуществляемых синтезов.

Результаты и обсуждение

На основе 1-ментола (**1**) осуществили серию синтезов по получению неоментилсеросодержащих соединений. По реакции 1-ментола с р-

толуолсульфохлоридом синтезирован тозилат 1-ментола (**2**) с количественным выходом. Тозилат 1-ментола далее кипятили с тиомочевинной с образованием соответствующей изотиоурониевой соли. Образование изотиоурониевой соли происходит по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения и протекает с обращением конфигурации при атоме углерода. При щелочном гидролизе образующейся изотиоурониевой соли получен неоментилтиол (**3**) с выходом до 60%. Структура образующегося тиола доказана методами ЯМР-спектроскопии. Путем окислительной димеризации **3** с использованием в качестве окислителя I_2 или $FeCl_3$ получен соответствующий динеоментилдисульфид (**4**) с количественным выходом. Данный дисульфид был подвержен дальнейшему окислению третбутилгидропероксидом в присутствии каталитических количеств $VO(acac)_3$ с образованием соответствующих динеоментилтиосульфатов (**5**) с де до 45%. Предпринята попытка синтеза неоментилсульфиниламида (**6**) при нуклеофильном смещении тиола от **5** амидом лития, полученным *in situ*. Однако попытка не увенчалась успехом. При использовании более сильного основания – амида калия, **5** полностью превращается в **6**. На основе полученного амида **6** при конденсации с альдегидами в присутствии $CuSO_4$ получена серия сульфинилсодержащих альдиминов **7** и продуктов их восстановления $LiAlH_4$ – N-замещенных сульфиниламидов **8**. В качестве альдегидов для конденсации выбраны салициловый альдегид и его хлор-, бром-, и иодпроизводные..



Экспериментальная часть

Структура всех соединений доказана методами ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в тонком слое или в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на приборе Gallencamp-Sanyo. Спектры ПМР и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance-300 (300.17 МГц для ^1H и 75.48 МГц для ^{13}C) в растворе CDCl_3 , внутренний стандарт – TMS. Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполнили с помощью двумерных гомо- (^1H – ^1H COSY, ^1H – ^{13}C NOESY) и гетероядерных экспериментов (^1H – ^{13}C HSQC). Величины диастереомерных избытков рассчитывали по данным ПМР: соотношению интегральных интенсивностей сигналов атомов водорода при первом атоме углерода связанного с сульфинильной группой. Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре P3002RS фирмы Kruss. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах Silufol и Sorbfil, используя систему растворителей гептан:диэтиловый эфир, в качестве проявителей – растворы фосфорномолибденовой кислоты в этаноле и KMnO_4 . Элементный анализ выполнили с использованием автоматического анализатора марки EA 1110 CHNS-O. Все реакции проводились с использованием свежеперегнанных растворителей. Коммерчески доступные реагенты дополнительно не очищали. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06-0.2 мм), используя систему растворителей хлороформ:диэтиловый эфир.

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексил *пара*-толуолсульфонат (тозилат ментола) (2) получали согласно уже описанной методике⁵.

Тиол 3 получали аналогично методике⁶.

Окисление тиола 3 I_2 . К 0.172 г (1 ммоль) тиола 3 в 4 мл этилового спирта очень медленно по каплям при энергичном перемешивании прибавляли 0.127 г (0.5 ммоль) I_2 в 6 мл этилового спирта. Смесь перемешивали 5 ч, после чего медленно добавляли двукратный избыток I_2 и продолжали перемешивание еще 48 ч. Этанол отгоняли под вакуумом, остаток растворяли в 30 мл CHCl_3 , промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3×15 мл), сушили над безводным MgSO_4 , отгоняли растворитель под вакуумом, остаток делили методом колоночной хроматографии (элюент – гептан, проявитель – ванилин).

Окисление дисульфида 4 с использованием систем $\text{TBHP}(\text{CHP}) - \text{VO}(\text{acac})_2$. В колбу с мешалкой и капельной воронкой помещали 1 ммоль дисульфида и 0.01 ммоль $\text{VO}(\text{acac})_2$, растворенного в 5 мл хлороформа. При перемешивании добавляли раствор 1 ммоль $\text{TBHP}(\text{CHP})$ в хлороформе. Через 1 ч перемешивания при комнатной температуре в реакционную смесь добавляли водный раствор FeSO_4 и лимонной кислоты, продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром (3×15мл).

Эфирный экстракт промывали насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , сушили над Na_2SO_4 . После отгонки растворителя продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир:диэтиловый эфир 50:1).

Получение сульфиниламида 6. 2.32 ммоль металлического калия осторожно погрузили в жидкий аммиак охлажденный до -78°C и перемешивали 15-20 минут. К образовавшейся смеси медленно по каплям прибавляли 1 ммоль тиосульфидов 5 в 5 мл сухого ТГФ. Перемешивание продолжали 1 ч, после добавили 0,4 г NH_4Cl и перемешивали еще 15 минут. Смесь медленно довели до комнатной температуры, после улетучивания аммиака промыли остаток водой, экстрагировали этилацетатом 3×10 мл, объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 . Удалили растворитель под вакуумом. Остаток делили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир:диэтиловый эфир 10:1, затем этилацетат).

Синтез сульфинилиминов 7. К 1 ммоль 6 в 20 мл сухого тетрагидрофурана добавили 1,1 ммоль альдегида и 2 ммоль прокаленного CuSO_4 . В качестве катализатора использовали небольшие количества *p*-толуолсульфокислоты. Перемешивали смесь при комнатной температуре 48 часов, после чего отфильтровали твердый остаток, фильтрат упарили под вакуумом, твердый остаток делили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – бензол).

Получение сульфиниламидов 8. К 1 ммоль соответствующего сульфинилимина 8 в 20 мл сухого ТГФ, охлажденному до -48°C осторожно прибавили 3 ммоль LiAlH_4 . Премешивание продолжали 20 минут, отфильтровали остаток LiAlH_4 под вакуумом, фильтрат промыли 5 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , выпарили растворитель под вакуумом, остаток делили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент - этилацетат).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 10-03-00933-а).

Библиографический список

- 1 Fernandez I., Khair N.//*Chem. Rev.* **2003**,103, P. 3651-3705.
- 2 Ellman J.A., Owens T.D, Tang T.P.//*Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, P. 984-995.
- 3 Davis A.F.//*J. Org. Chem.* **2006**, 71, P. 8993-9003.
- 4 Pobak M.T., Herbage M.A., Ellman J.A.//*Chem. Rev.* **2010**, 110, P.3600-3740.
- 5 Oertling H., Reckziegel A., Surburg H., Bertram H.//*Chem. Rev.* **2007** 107, P. 2136-2164.
- 6 Ternay A.L. Preparation of potential radioprotective agents derived from aminothiols. Arlington: University of Texas at Arlington, **1986**, P. 45.